

Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004  
PCT/KR 03/00683

RO/KR

04.04.2003 #2

REC'D 23 APR 2003

WIPO

PCT

# 대한민국 특허청

## KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0018847  
Application Number

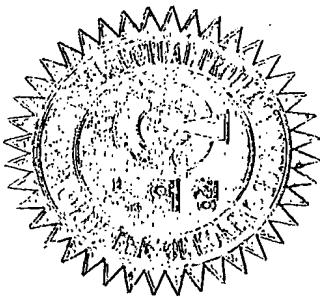
출원년월일 : 2002년 04월 08일  
Date of Application APR 08, 2002

출원인 : 주식회사 엘지생명과학  
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.

**PRIORITY**

**DOCUMENT**

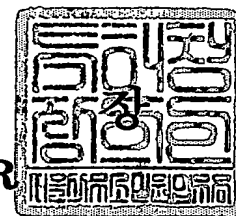
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 03 월 13 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

## 【서지사항】

【서류명】	출원인 변경 신고서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.09.24
【구명의인】	
【명칭】	주식회사 엘지씨아이
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【사건과의 관계】	출원인
【신명의인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2001-022794-1
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0052027
【출원일자】	2001.08.28
【발명(고안)의 명칭】	3- 아미노메탈-4-Z-메톡시이미노피롤리딘의 신규 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0054986
【출원일자】	2001.09.07
【발명(고안)의 명칭】	세팔로스포린산 유도체의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0054987
【출원일자】	2001.09.07
【발명(고안)의 명칭】	소듐 티오피로에이트의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0060726
【출원일자】	2001.09.28
【발명(고안)의 명칭】	멜라노코틴 수용체의 항진제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2001-0063349

【출원일자】 2001.10.15

【발명(고안)의 명칭】 베타 -케토에스테르 화합물의 제조방법

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2001-0067699

【출원일자】 2001.10.31

【발명(고안)의 명칭】 멜라노코틴 수용체의 항진제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2001-0067701

【출원일자】 2001.10.31

【발명(고안)의 명칭】 멜라노코틴 수용체의 항진제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2001-0067702

【출원일자】 2001.10.31

【발명(고안)의 명칭】 멜라노코틴 수용체의 항진제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2001-0067706

【출원일자】 2001.10.31

【발명(고안)의 명칭】 멜라노코틴 수용체의 항진제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2001-7000420

【출원일자】 2001.01.10

【심사청구일자】 2001.01.10

【발명(고안)의 명칭】 플라본 구조를 갖는 신규한 사이클린 의존 키나아제 저해제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0003051

【출원일자】 2002.01.18

【심사청구일자】 2002.01.18

【발명(고안)의 명칭】 새로운 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체, 그의 염 및 합성방법

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0004511

【출원일자】	2002.01.25
【발명(고안)의 명칭】	새로운 3-하이드록시크로멘-4-온 구조를 갖는 사이클린 의존 키나아제 저해제
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0004512
【출원일자】	2002.01.25
【발명(고안)의 명칭】	6- 번 위치에 아미노메틸기가 치환된 3-하이드록시크로멘-4-온 구조를 갖는 사이클린 의존 키나아제 저해제
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0005069
【출원일자】	2002.01.29
【발명(고안)의 명칭】	신규 살리실아닐라이드 유도체 및 그를 함유하는 항균제 조성물
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0006287
【출원일자】	2002.02.04
【발명(고안)의 명칭】	항암제로 사용되는 3-아미노-6-메틸-인다졸 유도체
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0010174
【출원일자】	2002.02.26
【발명(고안)의 명칭】	재조합 HCV NS5B 단백질, 및 그의 제조방법 및 용도
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0010786
【출원일자】	2002.02.28
【심사청구일자】	2002.02.28
【발명(고안)의 명칭】	신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0010960
【출원일자】	2002.02.28
【발명(고안)의 명칭】	신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0013770
【출원일자】	2002.03.14

**【심사청구일자】** 2002.03.14  
**【발명(고안)의 명칭】** : 5-(아미노메틸)-2-티오펜카보니트릴 염산염의 연속  
반응에 의한 새로운 제조방법  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0015248  
**【출원일자】** 2002.03.21  
**【발명(고안)의 명칭】** 신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0015249  
**【출원일자】** 2002.03.21  
**【발명(고안)의 명칭】** 신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0015627  
**【출원일자】** 2002.03.22  
**【발명(고안)의 명칭】** (2  
S)-N-[5-(아미노)메틸]-2-티에닐]메틸-1-[(2R)-2-  
-[(카복시메틸)아미노]-3,3-디페닐프로파노일]-2-피  
롤리딘 카르복사미드의 새로운 결정형  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0015661  
**【출원일자】** 2002.03.22  
**【발명(고안)의 명칭】** (2  
S)-N-[5-(아미노)메틸]-2-티에닐]메틸-1-[(2R)-2-  
-[(카복시메틸)아미노]-3,3-디페닐프로파노일]-2-피  
롤리딘 카르복사미드의 말레산 염 및 그 제조방법  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0018847  
**【출원일자】** 2002.04.08  
**【발명(고안)의 명칭】** 게미플록사신 산염의 새로운 제조방법  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0019177  
**【출원일자】** 2002.04.09  
**【발명(고안)의 명칭】** 우레아, 티오우레아 및 설파마이드 유도체를 함유  
하는 항균제 조성물

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0019620

【출원일자】 2002.04.11

【발명(고안)의 명칭】 아미노피리도아릴 그룹을 가진 선택적 트롬빈 억제제

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0020943

【출원일자】 2002.04.17

【발명(고안)의 명칭】 신규한 아릴설폰닐우레아 유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 항암제 조성물

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0020948

【출원일자】 2002.04.17

【발명(고안)의 명칭】 신규한 인돌린설폰닐우레아 유도체 및 그를 함유하는 항암제 조성물

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0020950

【출원일자】 2002.04.17

【발명(고안)의 명칭】 신규한 아릴설폰닐우레아 유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 항암제 조성물

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0024057

【출원일자】 2002.05.02

【발명(고안)의 명칭】 파리딘 유도체, 그의 제조방법 및 제초제 중간체로서의 용도

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0025267

【출원일자】 2002.05.08

【심사청구일자】 2002.05.08

【발명(고안)의 명칭】 폴리에톡실화 알파 토코페롤 에스테르 유도체를 함유하는 동물용 사료첨가제 조성물

## 【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0031381

【출원일자】 2002.06.04

【심사청구일자】 2002.06.04

**【발명(고안)의 명칭】** 폴리에톡실화 아스코르브산 유도체를 함유하는 동물용 사료첨가제 조성물  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0034355  
**【출원일자】** 2002.06.19  
**【발명(고안)의 명칭】** 3,5- 디아미노인다졸 유도체, 그의 제조방법 및 사이클린 의존성 키나아제 저해제로서의 그의 용도  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0036219  
**【출원일자】** 2002.06.27  
**【발명(고안)의 명칭】** 펩티드성 트롬빈 억제제의 전구약물  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-0039277  
**【출원일자】** 2002.07.08  
**【발명(고안)의 명칭】** 2- 아미노-4-클로로-5-니트로-6(1H)-피리미디논의 제조방법  
**【사건의 표시】**  
**【출원번호】** 10-2002-7009662  
**【출원일자】** 2002.07.26  
**【발명(고안)의 명칭】** 아릴 -아미딘을 가진 팩터 X a 억제제와 그의 유도체 및 그의 프로드럭  
**【변경원인】** 분할 /합병  
**【취지】** 특허법 제38조제4항·실용신안법 제20조·의장법 제24조 및 상표법 제12조 제1항의 규정에 의하여 위와 같이 신고합니다. 대리인 최규팔 (인)  
**【수수료】** 234,000 원  
**【첨부서류】** 1. 양도증[양도대상 출원 리스트 포함]\_1통(이하에 명기한 제출서류에 첨부된 것을 원용) [서류명]출원인변경신고서 [출원번호]10-1994-0039896 2.법인 등기부등본[법인분할을 입증하는 양수인의 법인등기부등본]\_1 통(이하에 명기한 제출서류에 첨부된 것을 원용) [서류명]출원인변경신고서 [출원번호]10-1994-0039896 3.인감증명서[양도인 주식회사 엘지씨아이의 법인인감증명서]\_1통(이하에 명기한 제출서류에 첨부된 것을 원용) [서류명]출원인변경신고서 [출원번호]10-1994-0039896

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0004
【제출일자】	2002.04.08
【발명의 명칭】	게미플록사신 산염의 새로운 제조방법
【발명의 영문명칭】	New process for preparing acid salts of Gemifloxacin
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지씨아이
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2001-022794-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최훈
【성명의 영문표기】	CHOI, Hoon
【주민등록번호】	620825-1400619
【우편번호】	305-390
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 339-17
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최상철
【성명의 영문표기】	CHOI, Sang Chul
【주민등록번호】	680124-1030415
【우편번호】	302-280
【주소】	대전광역시 서구 월평동 다모아아파트 101동 307호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	남두현
【성명의 영문표기】	NAM, Do Hyun
【주민등록번호】	560109-1047015

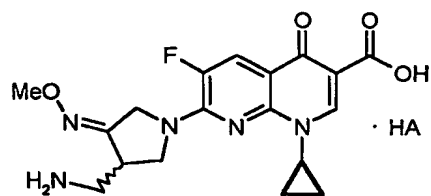
【우편번호】	305-762
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 508동 605호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최보승
【성명의 영문표기】	CHOI, Bo Seung
【주민등록번호】	700117-1673631
【우편번호】	302-781
【주소】	대전광역시 서구 만년동 상록수아파트 107동 1503호
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 다 리인 팔 (인) 최규
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	2 면 2,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	31,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 강력한 항균작용을 나타내는 퀴놀론계 항생제인, 다음 화학식 1로 표시되는, 게미플록사신(Gemifloxacin)의 산염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

## [화학식 1]



상기 식에서,

Me는 메틸을 나타내고,

HA는 유기산 또는 무기산이다.

본 발명에 따른 제조방법은 3단계의 기존 공정을 2단계로 단축함으로써 제조공정의 단순화, 생산성의 증대, 수율 증가 등의 장점을 도출할 수 있다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

게미플록사신 산염의 새로운 제조방법{New process for preparing acid salts of Gemifloxacin}

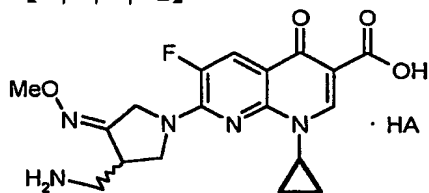
## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 강력한 항균작용을 갖는 다음 화학식 1로 표시되는, 퀴놀론 카르복실산, 즉 7-(3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(이후 게미플록사신(Gemifloxacin)이라 칭한다)의 산염에 대한 새로운 제조방법에 관한 것이다.

## &lt;2&gt; 【화학식 1】

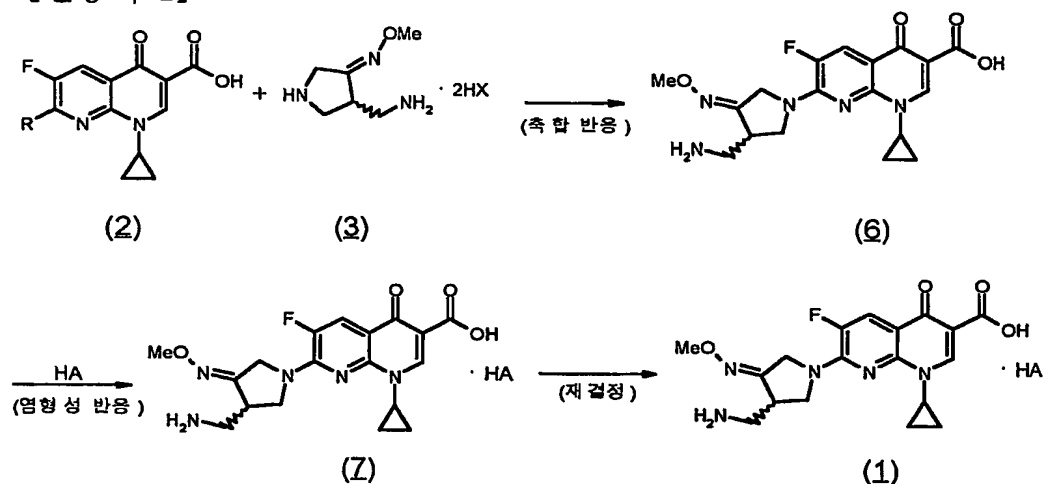


- <3> 상기 식에서,
- <4> Me는 메틸을 나타내고,
- <5> HA는 유기산 또는 무기산이다.
- <6> 상기 게미플록사신 및 그의 염은 본 발명자들에 의해 이미 대한민국 특허 제 131999 호(특허출원번호 제 94-13604 호, 대응하는 외국특허: 유럽특허 EP 688722 A1, 일본 특허 제 41050/96 호, 러시아 특허 제 2120940 호, 캐나다 특허 제 2151890 호, 중

국 특허 제 1114959 호 및 미국 특허 제 5962468 호, 5869670 호, 5840916 호, 5776944 호, 5698570 호, 5633262 호 등)로 특허된 화합물이다. 이 화합물은 강력한 항균작용을 가지고 있을 뿐만 아니라 사람이나 동물의 세균감염 등 치료용 약제로 매우 유용하게 사용될 수 있다.

<7> 상기 게미플록사신의 산업은 본 발명자들에 의해 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 3단계의 반응공정, 즉 축합반응(Coupling reaction), 염형성 반응(Salt formation), 및 재결정 공정(Recrystallization)을 거치는 합성방법으로 제조되어 왔다.

<8> 【반응식 1】



<9> 상기 식에서,

<10> Me는 메틸을 나타내고,

<11> R은 Cl, F, Br, I, 메탄술포닐, 또는 파라톨루엔술포닐을 나타내며,

<12> HX는 염산, 브롬산, 요오드산, 트리플루오로아세트산, 메탄술포산, 파라톨루엔술포산, 또는 황산을 나타내고,

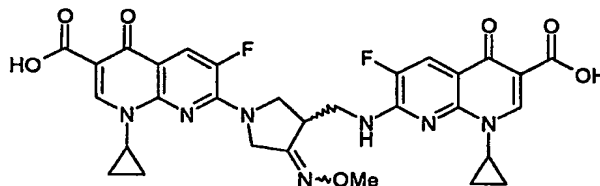
<13> HA는 유기산 또는 무기산이다.

<14> 상기 반응식 1에서 나타낸 바와 같이, 화합물(1)은 3단계의 반응공정, 즉 축합반응, 염형성 반응 및 재결정 반응을 통하여 제조된다. 이와 같이 3단계의 반응공정을 수행하는 이유는 축합반응시 부반응에 의해 다음 화합물(8)의 불순물이 6~12% 가량 다량 형성되어 생성물인 화합물(6)에 0.3~1.0% 가량 잔류하게 된다. 따라서 이 불순물을 제거하기 위하여 두 번째 단계인 염형성 공정을 통해 축합반응 시 생성된 불순물을 0.1% 이하로 제거하며, 마지막으로 염형성 반응시 사용되었던 유기 용매를 재결정 단계에서 제거하기 위함이다.

<15> 이러한 3단계의 제조공정을 거쳐 고순도의 원료 의약품인 게미플록사신의 산염(1)을 전체 수율 약 65%의 수율로 제조하여 왔다. 이러한 제조방법은 축합반응시 형성되는 불순물(8)의 제거가 쉽지 않아 이를 제거하고자 염형성 단계 및 재결정 단계를 진행시켜야 했다.

<16> [화학식 8]

<17>



【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

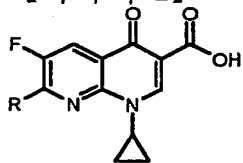
<18> 본 발명자들은 위의 3단계의 반응공정을 2단계로 단축하여 제조공정의 단순화, 생산성의 증대, 수율 증가 등의 장점들을 실현시키고자 예의 연구하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

<19> 따라서, 본 발명의 목적은

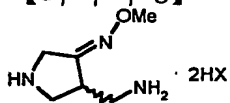
<20> a) 유기 염기의 존재하에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 다음 화학식 2의 나프티리딘 카르복실산과 다음 화학식 3의 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 염에 다음 화학식 5의 화합물을 첨가하여 축합반응시킨 다음,

<21> b) 얻어진 다음 화학식 4의 화합물에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 화학식 HA의 산을 가하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 동시에 진행시키는 단계를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 게미플록사신의 산염을 제조하는 방법을 제공한다:

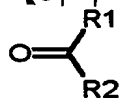
<22> 【화학식 2】



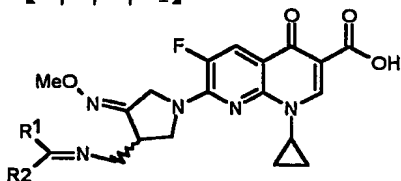
<23> 【화학식 3】



<24> 【화학식 5】

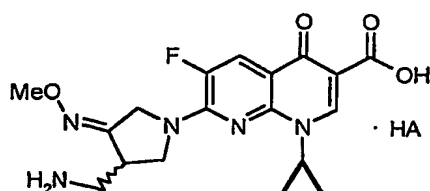


<25> 【화학식 4】



<26> [화학식 1]

<27>

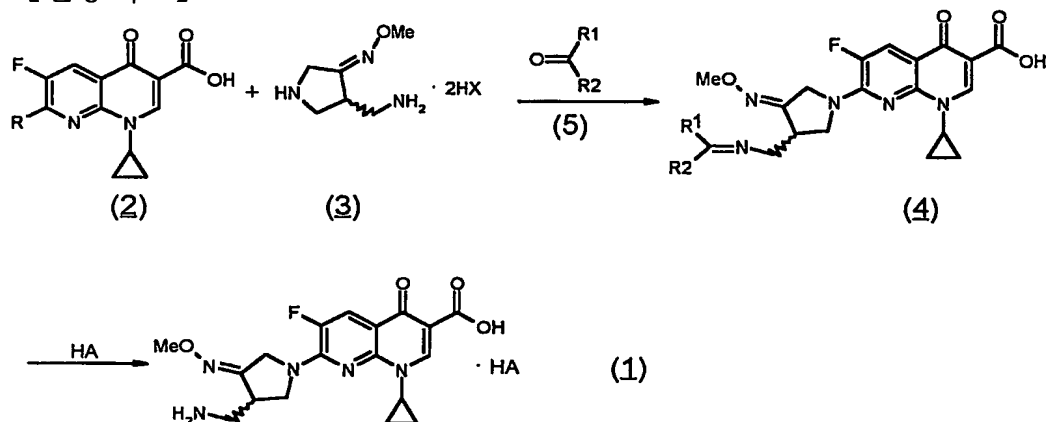


- <28> 상기 식에서,
- <29> R은 Cl, F, Br, I, 메탄술포닐, 또는 파라톨루엔술포닐을 나타내며,
- <30> Me는 메틸을 나타내고,
- <31> HX는 염산, 브롬산, 요오드산, 트리플루오로아세트산, 메탄술포산, 파라톨루엔술포산, 또는 황산을 나타내고,
- <32> R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 포화/불포화 알킬, C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> 포화/불포화 시클로알킬, 또는 비치환되거나 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시, 히드록시, 시아노 또는 할로겐으로 치환된 방향족을 나타내거나, 또는 R1 및 R2가 이들이 결합되어 있는 카르보닐기와 함께 환을 형성하며,
- <33> HA는 유기산 또는 무기산이다.

### 【발명의 구성 및 작용】

- <34> 본 발명에 따른 제조 방법을 구체적으로 설명하면 다음 반응식 2와 같다:

#### <35> 【반응식 2】



- <36> 상기 식에서,

- <37> Me, R, R1, R2, HX 및 HA는 상기에 정의한 바와 같다.
- <38> 상기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 불순물(8)의 생성을 억제하여 염형성 단계 및 재결정 단계를 1단계로 단축하고자 카르보닐기가 있는 화합물(5)을 축합반응 (Coupling reaction) 시 첨가하여 화합물(3)의 1차 아미노기를 화합물(5)로 보호하여 부생성물(8)의 생성을 0.1% 이하로 현저히 억제할 수 있다. 이로부터 약 90% 이상의 수율로 제조된 화합물(4)을 화학식 HA의 산으로 처리하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 1단계로 진행함으로써 화합물(1)의 게미플록사신 산염을 90% 이상의 수율로 수득함과 동시에 재결정 반응 단계를 거치지 않아 제조공정 단계를 단순화한다. 그 결과 제조공정의 단순화에 따른 생산 시간 감소, 생산성의 향상, 수율 증가 등의 개선효과를 얻을 수 있다.
- <39> 본 발명에 따른 제조방법을 일예를 들어서 상세히 설명하면 다음과 같다.
- <40> 첫째, 화합물(4)의 합성 방법(a) 단계)은 화합물(3), 화합물(5) 및 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민을 반응용매, 예를 들어 아세토니트릴과 물의 혼합용매에 넣고 화합물(2)을 첨가한 후 반응시키는 것을 포함한다. 이 반응의 반응조건을 살펴보면 다음과 같다.
- <41> 1) 반응용매는 물, 유기 용매, 이를테면 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란 (THF), 메탄올 및 에탄올, 또는 물과 유기 용매의 혼합 용매 등 다양하게 사용될 수 있으며, 가장 바람직하게는 아세토니트릴과 물의 혼합용매가 순도 및 수율 면에서 가장 유리하다.
- <42> 2) 화합물(5)는 포름알데히드, 아세톤, 벤즈알데히드, 1-부틸알데히드 등의 케톤 또는 알데히드 화합물이 사용될 수 있으며, 바람직하게 벤즈알데히드, 2-히드록시벤즈알데히드, 2-클로로벤즈알데히드 등의 벤즈알데히드 유도체들이 수율 및 순도 면에서 가장

유리하다. 이 중에서도 벤즈알데히드가 가격 및 안정성 면에서 가장 유리하며, 사용량은 화합물(2)에 대하여 동몰량 이상으로 사용하는 것이 바람직하다.

<43> 3) 반응온도는 0℃에서 80℃까지의 넓은 범위로 적용될 수 있으나, 반응속도, 수율 및 순도 면에서 20~30℃가 가장 바람직한 조건이다.

<44> 4) 유기 염기로서 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디이소프로필에틸아민, DBU (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센), DBN (1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-온) 등 이외의 다른 여러 가지 염기를 사용할 수 있으며, 가장 적합한 염기는 가격 및 수율 면에서 트리에틸아민이며 사용량은 화합물(2)에 대하여 3몰량 이상 사용된다.

<45> 이상과 같이 반응을 수행하여 고순도의 상기 화합물(4)을 고수율(90% 이상)로 수득할 수 있다.

<46> 둘째, 화합물(4)로부터 화합물(1)의 제조 방법(b) 단계)은 화합물(4)을 반응 용매, 예를 들어 이소프로판올과 물의 혼합용매에 넣고 가열한 후 화학식 HA의 산, 예를 들어 메탄술폰산을 첨가하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 동시에 진행한 후 서서히 냉각하여 재결정 반응 단계를 거치지 않고 목적화합물(1)을 제조한다. 이 반응의 반응조건을 살펴보면 다음과 같다.

<47> 1) 반응용매는 물, 이소프로판올, THF, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 알코올, 또는 물과 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있으며, 가장 바람직하게는 이소프로판올과 물의 혼합용매가 순도 및 수율 면에서 가장 유리하다.

<48> 2) 산으로는 HA를 나타내는 염산, 메탄술폰산, 황산, 인산, 초산, 시트르산, 타르타르산, 과염소산, 피크르산, (+)-캄포르 술폰산 등 다양한 종류를 사용할 수 있다. 이

중에서 메탄술폰산이 가장 적합하며, 사용량은 화합물(4)에 대하여 동물량 내지 동물량의 약 20% 내외에 해당하는 양을 사용하는 것이 순도 및 수율 면에서 가장 바람직하다.

<49> 3) 반응온도는 0℃에서 100℃까지의 넓은 범위로 적용될 수 있으나, 산 첨가 시의 온도는 40~50℃, 산 첨가 후의 반응온도는 0~20℃가 목적화합물(1)의 반응속도, 수율 및 순도 면에서 가장 바람직하다.

<50> 위와 같이 반응을 수행하면 고순도의 게미플록사신 산염(1)을 고수율(90% 이상)로 수득할 수 있다.

<51> 앞에서 기술한 바와 같이, 두 단계의 새로운 합성방법을 이용하면 기존의 3단계 합성방법을 한 단계 줄임으로써 제조공정의 단순화, 수율 증가(기존의 약 65%에서 적어도 80%로 증가), 생산성의 증대, 제조경비의 절감 등의 개선효과를 성취할 수 있다. 특히, 이 제조방법은 게미플록사신과 유사한 구조를 갖는 퀴놀론계 항생제의 제조에 적용할 수 있는 장점을 가지고 있다.

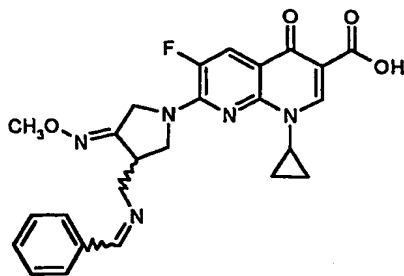
<52> 따라서 본 발명은 선행기술에 비해 월등히 진보된 기술을 제공하는 것이다.

<53> 본 발명을 다음의 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 다음의 실시예가 본 발명의 기술적 범위를 제한하는 것은 아니다.

<54> <실시예>

<55> 실시예 1. 7-(3-벤질리딘아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리디닐)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

&lt;56&gt;



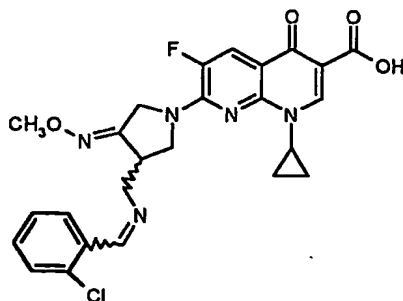
<57> 반응용기에 아세토니트릴 1900ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 248.0g 및 물 100ml를 차례대로 넣고 0~5℃로 냉각시켰다. 반응혼합물에 벤즈알데히드 97.6g과 트리에틸아민 229.1g을 차례대로 첨가한 후 약 0.5시간 교반시키고, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 200.0g을 투입하였다. 반응혼합물을 교반시키며 서서히 실온으로 가열하고, 실온에서 약 3시간 교반시켜 반응을 진행시켰다. 목적화합물이 생성되어 현탁액을 형성한 반응물을 여과, 물 및 아세토니트릴로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 94.8%(320.3g)의 수율로 제조하였다.

<58>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 4.58 (s, 2H), 4.21 ~ 4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

<59> Mass (FAB): 478 (M+H)

<60> 실시예 2. 7-[3-(2-클로로벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

&lt;61&gt;



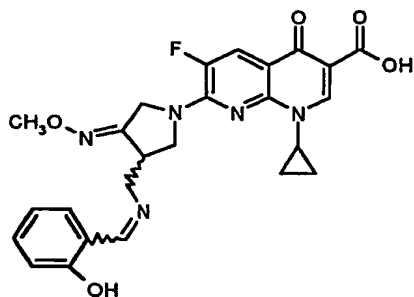
<62> 반응용기에 아세토니트릴 100ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 12.5g, 2-클로로벤즈알데히드 10.0g 및 트리에틸아민 12.2g을 실온에서 차례대로 넣고 약 0.5시간 교반시킨 다음, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 10.0g을 투입하였다. 반응혼합물을 실온에서 약 15시간 교반시키고 0~5℃로 냉각시킨 다음 약 3시간 교반시켰다. 고체로 생성된 목적화합물을 여과, 아세토니트릴로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 90.0%(16.3g)의 수율로 제조하였다.

<63>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.59 (bs, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)

<64> Mass (FAB): 512 (M+H)

<65> 실시예 3. 7-[3-(2-히드록시벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

&lt;66&gt;



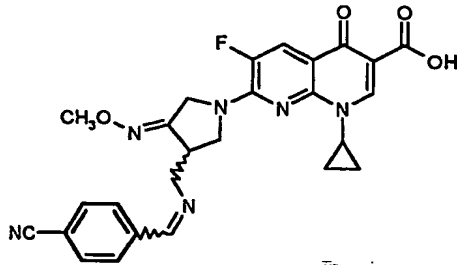
<67> 반응용기에 아세토니트릴 100ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 12.5g, 2-히드록시벤즈알데히드 8.6g 및 트리에틸아민 12.2g을 실온에서 차례대로 넣고 약 0.5시간 교반시킨 다음, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 10.0g을 투입하였다. 반응혼합물을 실온에서 약 15시간 교반시키고 0~5℃로 냉각시킨 다음 약 3시간 교반시켰다. 고체로 생성된 목적화합물을 여과, 아세토니트릴로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 91.8%(16.0g)의 수율로 제조하였다.

<68>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30~7.20 (m, 3H), 6.90~6.82 (m, 2H), 4.68~4.53 (m, 2H), 4.32~4.24 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J_1=11.9\text{Hz}$ ,  $J_2=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.02~3.85 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.29~1.21 (m, 2H), 1.07~1.00 (m, 2H)

<69> Mass (FAB): 494 (M+H)

<70> 실시예 4. 7-[3-(4-시아노벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

&lt;71&gt;



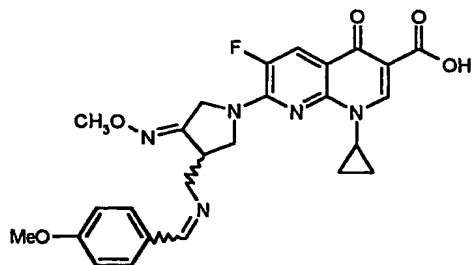
<72> 실시예 2 및 3과 동일한 방법 및 반응규모로 4-시아노벤즈알데히드 9.3g을 사용하여 목적화합물을 82.2%(14.6g)의 수율로 제조하였다.

<73>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 4.59 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

<74> Mass (FAB): 503 (M+H)

<75> 실시예 5. 7-[3-(4-메톡시벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

&lt;76&gt;



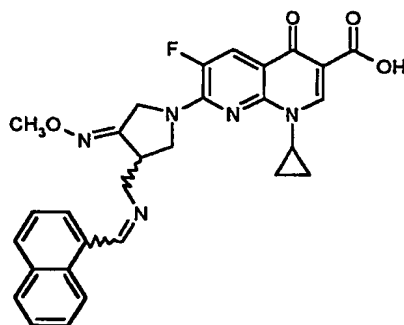
<77> 실시예 2 및 3과 동일한 반응규모 및 방법으로 4-메톡시벤즈알데히드를 9.6g 사용하여 상기의 목적화합물을 80.2%(14.4g)의 수율로 제조하였다.

<78>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 4.59 (m, 2H), 4.16 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

<79> Mass (FAB): 508 (M+H)

<80> 실시예 6. 7-[3-(1-나프틸리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

<81>



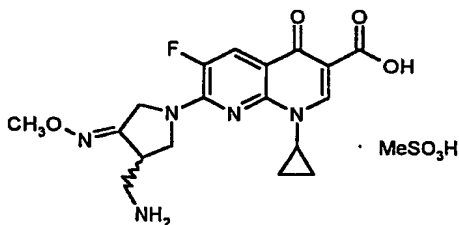
<82> 반응용기에 아세토니트릴 100ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 12.5g 및 1-나프탈데히드 11.1g을 실온에서 차례대로 넣은 후 0~5℃로 냉각시켰다. 반응혼합물에 트리에틸아민 12.2g을 적가하고 약 0.5시간 교반시킨 다음 에탄올 30ml을 첨가하여 희석시켰다. 반응혼합물에 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 10.0g을 투입하고 실온으로 서서히 반응온도를 올린 다음 약 15시간 교반시켰다. 고체로 생성된 목적화합물을 여과, 물 및 에탄올로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 84.4%(15.7g)의 수율로 제조하였다.

<83>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.86 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.89 (m, 2H)

<84> Mass (FAB): 528 (M+H)

<85> 실시예 7. 7-(아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리디닐)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술폰산 염의 제조

<86>



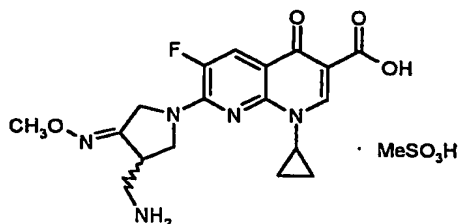
<87> 반응용기에 물 60ml, 실시예 1에서 합성한 화합물 30.0g 및 이소프로판올 210ml를 차례대로 넣고 40~45℃로 가열하였다. 반응혼합물에 메탄술폰산 6.22g을 적가하고 40~45℃에서 약 0.5시간 교반시킨 다음 27~35℃로 냉각시켰다. 반응혼합물에 화합물(1) 0.03g을 첨가하고 실온으로 서서히 냉각시킨 다음 약 17시간 교반시켜 목적화합물을 고체로 석출시켰다. 현탁액의 반응혼합물을 -1~1℃로 냉각하고 약 3시간 동안 교반시킨 후 여과, 이소프로판올로 세척, 건조 및 흡습하여 상기의 목적화합물을 95.1%의 수율(29.0g)로 제조하였다.

<88>  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.59 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (bs, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (bs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.24~3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20~1.05 (m, 2H), 1.03~1.02 (m, 2H)

<89> Mass (FAB): 486 (M+H)

<90> 실시예 8. 7-(아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술폰산 염의 제조

<91>



<92> 이소프로판올(210ml) 대신에 THF(240ml)를 사용하고, 메탄술폰산의 양을 6.22g 대신에 6.04g의 양으로 사용한 것을 제외하고, 실시예 7에 기재된 방법에 따라, 표제의 화합물을 91.7%의 수율로 제조하였다.

### 【발명의 효과】

<93> 본 발명에 따른 두 단계의 새로운 합성방법을 이용하면 기존의 3단계 합성방법을 한단계 줄임으로써 제조공정의 단순화, 수율 증가, 생산성의 증대, 제조경비의 절감 등의 개선효과를 성취할 수 있다.

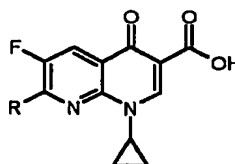
【특허청구범위】

【청구항 1】

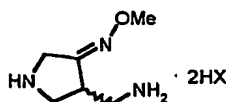
a) 유기 염기의 존재하에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 다음 화학식 2의 나프티리딘 카르복실산과 다음 화학식 3의 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 염에 다음 화학식 5의 화합물을 첨가하여 축합반응시킨 다음,

b) 얻어진 다음 화학식 4의 화합물에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 화학식 HA의 산을 가하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 동시에 진행시키는 것을 특징으로 하여, 다음 화학식 1로 표시되는 게미플록사신(gemifloxacin)의 산염을 제조하는 방법:

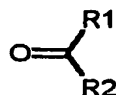
[화학식 2]



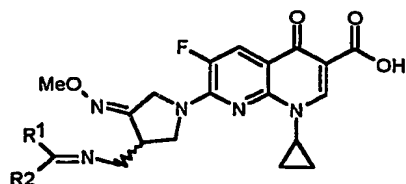
[화학식 3]



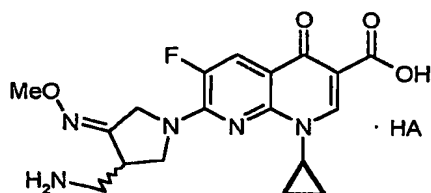
[화학식 5]



[화학식 4]



## [화학식 1]



상기 식에서,

R 은 Cl, F, Br, I, 메탄술포닐, 또는 파라톨루엔술포닐을 나타내며,

Me는 메틸을 나타내고,

HX 는 염산, 브롬산, 요오드산, 트리플루오로아세트산, 메탄술포산, 파라톨루엔술포산, 또는 황산을 나타내고,

R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 포화/불포화 알킬, C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> 포화/불포화 시클로알킬, 또는 비치환되거나 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시, 히드록시, 시아노 또는 할로젠으로 치환된 방향족을 나타내거나, 또는 R1 및 R2가 이들이 결합되어 있는 카르보닐기와 함께 환을 형성하며,

HA는 유기산 또는 무기산이다.

## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서, a) 단계, b) 단계 또는 이들 모든 단계를 몰과 유기 용매의 혼합 용매에서 수행하는 방법.

**【청구항 3】**

제 1 항에 있어서, 화학식 5의 화합물이 벤즈알데히드, 2-클로로벤즈알데히드, 2-히드록시벤즈알데히드, 4-메톡시벤즈알데히드, 및 2-메틸벤즈알데히드로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방법.

**【청구항 4】**

제 2 항에 있어서, a) 단계의 유기 용매가 아세토니트릴이고, b) 단계의 유기 용매가 이소프로판올 또는 테트라하이드로푸란(THF)인 방법.

**【청구항 5】**

제 1 항에 있어서, 유기 염기가 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센, 및 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-온으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방법.

**【청구항 6】**

제 1 항에 있어서, 화학식 5의 화합물을 화학식 2의 화합물에 대해 1배 내지 3배의 양으로 사용하는 방법.

**【청구항 7】**

제 1 항에 있어서, a) 단계에서 유기 염기를 화학식 2의 화합물에 대해 3배 내지 4배의 양으로 사용하고, 0 내지 30℃의 반응 온도에서 수행하는 방법.

**【청구항 8】**

제 7 항에 있어서, 유기 염기가 트리에틸아민인 방법.

## 【청구항 9】

제 1 항에 있어서, 산을 화학식 4의 화합물에 대해 80몰% 내지 120몰%의 양으로 사용하고, 산첨가시 온도가 40~50℃이고, 산첨가 후의 온도가 0~20℃인 방법.

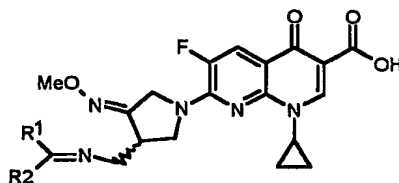
## 【청구항 10】

제 1 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 메탄술폰산인 방법.

## 【청구항 11】

다음 화학식 4로 표시되는, 제 1 항에 따른 게미플록사신의 산염을 제조하기 위한 중간체:

[ 화학식 4 ]



상기 식에서,

Me, R1 및 R2는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.